

**SVEUČILISTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Tanja Kamenar

Akutna mijeloična leukemija u djece

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2015

**SVEUČILISTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Tanja Kamenar

Akutna mijeloična leukemija u djece

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2015

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za pedijatriju, zavodu za hematologiju i onkologiju KBC-a Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Josipa Konje i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014/2015.

Mentor: Prof.dr.sc. Josip Konja

POPIS SKRAĆENICA

AML – Akutna mijeloična leukemija

ALL- Akutna limfoblastična leukemija

APL- Akutna promijelocitna leukemija

ATRA- Trans-retinska kiselina

AraC- Citozin arabinozid

BFM- Berlin- Frankfurt-Munster protokol

CCG- Dječja onkološka grupa

CFB- Središnji vezni faktor

CT- Kompijutizirana tomografija

DNA- Deoksiribonukleinska kiselina

FAB- Francusko-Američko- Britanska klasifikacija

G-CSF- Čimbenik rasta granulocitnih kolonija

GI- Gastrointestinalni sustav

Ida- idarubicin

NOPH- pedijatrijski nordijski protokol

SŽŠ- središnji živčani sustav

VP-etoposid

WHO- svjetska zdravstvena organizacija

SADRŽAJ

POPIS SKRAĆENICA.....	I
1. SAŽETAK.....	II
2. SUMMARY.....	III
3. UVOD	1
4. EPIDEMIOLOGIJA	2
5. ETIOLOGIJA	2
6. ETIOPATOGENEZA	3
7. KLINIČKA SLIKA	7
8. DIJAGNOZA	9
9. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA	12
10. KLASIFIKACIJA	13
10.1 FAB KLASIFIKACIJA	13
10.2 KLASIFIKACIJA SVJETSKE ZDRAVSTVENE ORGANIZACIJE	15
11. STRATIFIKACIJA PO SKUPINAMA RIZIKA	17
12. LIJEČENJE	17
12.1 KEMOTERAPIJA	18
12.2 TRANSPLANTACIJA MATIČNIH STANICA	21
12.3 SUPORTIVNA TERAPIJA	22
13. PROGNOСТИČKI ČIMBENICI	22
13.1 CITOGENETSKI PROGNOСТИČKI FAKTORI	24
13.2 MOLEKULARNI PROGNOСТИČKI FAKTORI	24
14. ODGOVOR NA TERAPIJU	25
15. AKUTNA PROMIJELOCITNA LEUKEMIJA	25
16. ZAHVALE	27
17. LITERATURA	28
18. ŽIVOTOPIS	35

1. SAŽETAK

Akutna mijeloična leukemija je heterogena skupina malignih hematoloških bolesti koja je karakterizirana sa zamjenom normalne koštane srži s primitivnim hematopoetičkim stanicama. Neliječena rezultira sa smrću, obično kao posljedica krvarenja ili infekcije. Može se pojaviti u bilo kojoj dobi.

Znakovi i simptomi pedijatrijske AML se mogu podijeliti u one koji nastaju kao posljedica proliferacije i infiltracije abnormalnih leukemijskih stanica, one koji nastaju kao posljedica deficita normalne funkcije stanica te kontitucionalni simptomi. Postoji nekoliko vrsta akutne mijeloične leukemije. Bolest obično počinje neupadljivo, često u obliku nejasnog febrilnog stanja od kojeg se dijete ne oporavlja, nego ostaje blijedo i bez volje za igru

Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze i fizikalnog pregleda, krvnih testova, punkcije koštane srži, imunofenotipskih pretraga i citogenetskih pretraga.

Od prognostičkih čimbenika najvažniji su životna dob, broj leukocita, imunofenotip, kromosomske abnormalnosti, prisutnost, odnosno odsutnost bolesti u središnjem živčanom sustavu te odgovor na uvodnu terapiju.

Posljednjih nekoliko desetljeća, terapija akutne mijeloične leukemije je doživjela izvanredan napredak. Dugoročno preživljenje za pedijatrijske pacijente sa akutnom mijeloičnom leukemijom iznosi oko 60%. Akutna mijeloična leukemija je odgovorna za nekih 35% dječjih smrti od leukemija. Mortalitet je povezan sa rezistentnom progresivnom bolesti, relapsom ili toksičnošću zbog terapije.

Bolje poznavanje molekularnih mehanizama leukemogeneze te novija biološka terapija pružaju obećanje u daljem poboljšanju terapije u liječenju te djece.

Ključne riječi: Akutna mijeloična leukemija, djeca, dijagnoza, preživljenje, terapija

2. SUMMARY

Acute myeloid leukemia is a heterogeneous group of malignant hematological disease characterized by replacement of normal bone marrow with abnormal, primitive hematopoietic cells. If untreated, it results with death, usually from bleeding or infection. It can appear at any age.

Signs and symptoms of pediatric acute myelocytic leukemia (AML) can be divided into the: those due to the proliferation and infiltration of the abnormal leukemic cell population, those caused by a deficiency of normally functioning cells and constitutional symptoms. The disease usually begins insidiously, often in form of fever of unknown origin from which a child is not recovering, but rather remains pale and without will to play. There are several types of acute myeloid leukemia.

Diagnosis includes a medical history and physical examination, blood tests, puncture bone marrow, immunophenotypic search and cytogenetic search.

The most important prognostic factors are age, presenting leukocyte count, immunophenotype, chromosomal abnormalities, presence or absence of disease in the central nervous system and response to initial therapy.

Over the past decades, the therapy of pediatric acute myeloid leukemia has made remarkable progress. The long-term survival rate for pediatric patients with acute myeloid leukemia is nearly 60%. Acute myeloid leukemia accounts for about 35% of childhood deaths from leukemia. Mortality is a consequence of resistant progressive disease, relapse or treatment-related toxicity.

Better understanding of the molecular mechanisms of leukemogenesis and new biologically-targeted therapies offer the reasonable promise of further improvement of treatment outcome in these children.

Key words: Acute myeloid leukemia, children, diagnosis, survival rate, therapy

3. UVOD

Akutne leukemije su klinički, morfološki i genetski heterogena skupina zloćudnih bolesti koje nastaju neoplastičnom transformacijom krvotvornih matičnih stanica. (Lichtman et Henderson 1990). One se s obzirom na porijeklo matičnih stanica, dijele u dvije velike skupine: mijeloične ili nelimfocitne i limfocitne ili limfoblastične, a prema kliničkoj slici na akutne i kronične.

Leukemije su najčešće maligne bolesti u djece, pri čemu zauzimaju udio od 25-30% od ukupnog broja zloćudnih bolesti u djece. U Europi i SAD-u više od 75% leukemija otpada na akutne limfatične leukemije, 20% na akutne mijeloične, 3% na kronične leukemije, manje od 0,5% otpada na akutne nediferencirane, akutne bifenotipske leukemije, te akutne mješane. Ponekad se leukemija može pojaviti već u trenutku rođenja ili ubrzo nakon njega, i tada je riječ o urođenoj leukemiji koja može biti ili akutna mijeloična leukemija koja je prisutna u 80% slučajeva ili akutna limfatična leukemija. (Konja J 2009)

Akutne mijeloične leukemije (AML) su heterogena skupina kod kojih dolazi do nakupljanja nezrelih, nefunkcionalnih i maligno promijenjenih krvotvornih stanica, blasta, u koštanoj srži i krvi. Zbog niza različitih promjena u genomu krvotvorne matične stanice nastaju leukemijske stanice koje imaju povećanu sposobnost diobe i preživljavanja te one mijenjaju njezinu sposobnost diferencijacije (Estey et Döhner-2006). Diobom takve promijenjene stanice nastaje leukemijski klon koji raste potpuno autonomno te on svojim rastom suprimira normalnu hematopoezu, infiltrira druge organe i uzrokuje metaboličke promjene, a sve to zajedno dovodi do kliničke slike bolesti. Ako se ne liječi, bolest završava smrtno zbog nedostatne funkcije normalne hematopoeze unutar 3-6 meseci.

Zadnjih desetljeća je omogućeno bolje razumijevanje molekularnih mehanizama leukemogeneze, omogućeno je preciznije stratificiranje u grupe rizika i nove biološko ciljane terapije koje pružaju realnu nadu u daljnje pobošalnje rezultat liječenja ova

djece. Također je postignut izvanredan napredak u liječenju pedijatrijskih akutnih mijeloičnih leukemija. (Roganović 2008)

4. EPIDEMIOLOGIJA

Svake godine se na 100 000 živorođene djece otkriju 3-4 nova slučaja oboljelih od akutne leukemije. Godišnje se u SAD-u dijagnosticira 2.500-3.000 novih slučajeva oboljelih od akutne limfatične leukemije i 500 novih slučajeva oboljelih od akutne mijeloične leukemije. (Konja J 2009)

AML predstavlja drugu po učestalosti leukemiju u djece. Najveća incidencija oboljelih od akutne mijeloične leukemije se bilježi između druge i pete godine života. (Gurney 1997)

Najveća učestalost pojave leukemije je u Aziji a najmanja učestalost u Indiji i Sjevernoj Americi. (Bhatia 1995)

5. ETIOLOGIJA

Uzrok AML je nepoznat u većini pacijenata, no postoje neki čimbenici koji utječu na njezin nastanak. Važnu ulogu u nastanku AML imaju ionizirajuće zračenje, benzen, lijekovi (uporaba alkilirajućih lijekova samih ili u kombinaciji sa zračenjem), te genska predispozicija.

U jednojajčanih blizanaca postoji vrlo visoki stupanj podudarnosti za nastanak AML. Predpostavlja se da nastaje kao posljedice njihove zajedničke cirkulacije te nemogućnosti jednog blizanca da odbaci leukemijske stanice drugog blizanca.

(Greaves 2003). Ako jedan od blizanaca razvije leukemiju unutar prvih pet godina života, rizik da drugi blizanac dobije leukemiju iznosi 20%. U braće u sestara bolesnika s leukemijom učestalost pojave leukemije je četiri puta veća nego u općoj populaciji. U nastanku AML-a također su vrlo važne kromosomske abnormalnosti ili nestabilnosti. Pritom se AML pojavljuje u trisomiji 21 (Downov sindrom) sa rizikom 1 u 95, u vremenskom razmaku manjem od deset godina. U Bloomovom sindromu sa rizikom 1 u 8, u vremenskom intervalu manjem od 30 godina. Fanconijevoj anemiji sa rizikom 1 u 12, u vremenskom intervalu manjem od 16 godina. (Konja 2009).

AML ima povećanu učestalost nastanka u djece koja boluju od neurofibromatoze tipa 1, Diamond-Blackfanove anemije, kongenitalne agamaglobulinemije, Polandovog sindroma, teleangiektaktične ataksije, Li-Fraumenijevog sindroma, Schwaman-Diamondovog sindroma te od Kostmanove bolesti.

Povećan rizika za nastanak AML imaju i neki stečeni poremećaji koji su udruženi s većim rizikom za razvoj AML kao što su mijelodosp lazije i mijeloproliferativne bolesti, stečena teška aplastična anemija, paroksizmalna noćna hemoglobinurija, stečena amegakariocitna trombocitopenija, primjena citostatika, kao što su alkilirajući agensi, epipodofilotoksin, te izloženost ionizirajućem zračenju i organskim otapalima.

Istraživanja su pokazala da profesionala izloženost oba roditelja pesticidima, izloženost oca derivatima nafte te postnatalna izloženost pesticidima povećavaju rizik za nastanak dječje AML. Također majčina upotreba marihuane u trudnoći povećava rizik, pogotovo za monocitne oblike. (Bhatia 1995)

6. ETIOPATOGENEZA

Akutna mijeloična leukemija nastaje kao posljedica maligne aliteracije matičnih stanica hematopoeze ili progenitorske stanice mijeloidne loze. U AML osnovni poremećaj je sposobnost matičnih stanica leukogeneze da se one samoobnavljaju i

proliferiraju. Leukemijske stanice nastaju kao posljedica mutacije genoma, što dovodi do gubitka regulacije staničnih signalnih putova ili gubitka kontrole transkripcijskih faktora, te izostaje proces diferencijacije. Diobom te maligno promijenjene stanice nastaju nove stanice koje imaju istovjetne biološke značajke prve populacije. Takva maligno promijenjena klonalna populacija pokazuje prednosti u rastu te potiskuje zdravu populaciju. Te manje vrijedne leukemijske stanice pokazuju poremećaj sazrijevanja. Maligno promijenjene stanice leukemijskog klon nikad ne sazrijevaju, nego zaostaju na različitoj razini razvoja, najčešće na razini blasta ili promijelocita. Takav leukemijski klon pokazuje autonoman rast. U tim uvjetima ne postoji mehanizam negativne povratne sprege i nikada se ne uspostavlja dinamička ravnoteža. Klinički prepoznatljiva klinička slika će se pojaviti tek onda kada se razvije dovoljno velika klonalna proliferacija.

Danas se zloćudna transformacija povezuje sa poremećajem u funkciji normalnih gena koji kontroliraju proliferaciju stanica, ili pak s druge strane, programiranu smrt stanica. Ona nastaje kao posljedica mutacije protoonkogenih i tumorsupresorskih gena. Stanični onkogeni ili protoonkogeni kontroliraju sintezu bjelančevina koji su uključeni u proces stanične proliferacije. Onkogeni nastaju mutacijom normalnih staničnih gena, protoonkogenih, uzrokujući intenzivnu i nezaustavljivu proliferaciju stanica. Uloga protoonkogenija da sudjeluju u kontroli unutar signalnih puteva u kojima se vanjski podražaj prenosi u staničnu jezgru za aktivaciju određenih gena. Onkogeni najčešće nastaju u slučaju da dolazi pojačane aktivacije ili ako je došlo do stjecanja nove funkcije protoonkogenih. Pretvorba protoonkogenih može nastati na više načina a najveći broj nastaje kao posljedica translokacije, mutacije ili duplikacije. Translokacije jesu najčešći način koji dovodi do nesvrshodne funkcije onkogenih u AML. Da bi nastala AML potreban je suradnja najmanje dviju različitih promjena ili mutacija gena. Jedna od mutacija je ona koja klonu osigurava prednost preživljavanja i proliferacije (npr RAS ili FLT3). A druga nastaje kao posljedica translokacije kao što su AML1-ETO, CBFB-SMMHC, PML-RARA. Preustroj MLL gena primarno kontrolira sposobnost diferencijacije i povećava sposobnost samoobnavljanja. Ove dvije promjene zajedno dovode to nastanka AML fenotipa, koji je karakteriziran sa, prednosti preživljavanja, poremećenom diferencijacijom

povećanim proliferacijskim kapacitetom i neograničenom sposobnosti samoobnavljanja leukemijskih matičnih stanica. Mutacija tumorsupresorskih gena obično nastaje kao posljedica točkastih mutacija što može rezultirati sa gubitkom njihove funkcije. Tumorsupresorski geni djeluju kao važni kontrolni mehanizmi ulaska stanice u stanični ciklus, tj. iz faze G1 u S-fazu, ili pak kontroliraju prolazak kroz S-fazu, G2-fazu i mitozu. Transkripcijski faktor nazvan središnji vezni faktor (CBF ili core binding factor) posreduje sve promjene. CBF je važan regulator krvotvornog sustava pri čemu on aktivira spektar gena koji su važni za razvoj mijeloidne loze. On se sastoji od dviju podjedinica, alfa i beta. Alfa podjedinica se veže za DNA, dok beta-podjedinica preko alfa podjedinice pojačava transkripcijsku aktivaciju cilnog gena. CBF RUNX1 predstavlja jedno od triju alfa podjedinica koje se očituju u krvotvornim stanicama i ciljno je mjesto translokacije u AML, pa se naziva još i AML1. Promjena AML1 tipična je za akutnu mijeloičnu leukemiju tipa M2 s citogenском translokacijom t(8;21). AML1-ETO, novonastali fuzijski gen, djeluje kao transkripcijski „prigušivač“ koji aberantno uvodi kompleks korepresora na mjesto transkripcije, ponajviše histonsku deacetilazu, pri čemu on djeluje kao inhibitor aktivacije transkripcije. Inverzija kromosoma 16, inv (16) i translokacija t (16;16) opisane su u akutnoj mijelomonocitnoj leukemiji s eozinofilijom. U mijelomonocitnoj leukemiji s eozinofilijom poremećena je funkcija gena za beta-podjedinicu CBF koji se nalazi na dugom kraku kromosoma 16. Kao posljedica kromosomske inverzije ili translokacije nastaje fuzijski transkript gena za beta-podjedinicu CBF-a s genom za teški lanac miozina (MYH1- smješten na kratko kraku kromosoma 16). Kimerički protein CBFβ-MYH11 pokazuje slično djelovanje kao AML1-ETO, pri čemu on djeluje kao inhibitor transaktivacije koju posjeduje CBF. U akutnoj promijelocitnoj leukemiji zahvaćen je gen RARα koji se nalazi na dugom kraku kromosoma 17. Kod te vrste leukemije dolazi do translokacije RARα sa kromosomom 15. Što ima za posljedicu nastanak dva fuzijska gena RARα-PML i PML- RARα. PML- RARα se sastoji od cinkovog prstena koji je vezan za DNA i dio RARα koji veže bjelančevinu. PML-RARα djeluje kao negativni inhibitor retinoičnom kiselinom potaknute translokacije. Nastali fuzijski protein PML- RARα blokira diferencijaciju stanica u stadiju promijelocita.

Kromosom 11 je vrlo često zahvaćen sa promjenama. Najčešće je sa translokacijom zahvaćen dugi krak 11 kromosoma i to u području 23 gdje se nalazi nestabilan slijed baza koje zbog toga često dovode do rekombinacijskih promjena. Te promjene najčešće nastaju u dječjim leukemijama nakon kemoterapije. U AML su opisane t(9;11), t(6;11). Na 11 kromosomu se nalazi gen MLL, koji regulira ekspresiju obitelji HOX, koji su važni za normalni razvoj krvotvornog sustava. Te opisane promjene se očituju s fenotopom AML-M4 i AML-M5. (Labar 2008)

Tablica 6.1. Translokacije koje dovode do nastanka fuzijskih gena (Rajić Lj; 2001)

Translokacija	Zahvaćeni geni	Imunofenotip	Učestalost
Gena MLL (11q23) npr. t(4;11)	AF1p, AF1q, AF4 AF6, AF9, AF10 AF17, ELL	FAB M5	15% AML
Gena AML1 (21q22) t(8;21)	AML1/ETO	FAB M2	10% AML
Gena CBF- β Inv(16), 6(16;16), del(16)	CBF- α -SMMHC	FAB M4eo	10% AML
Gena RAR- α (17) t(15;17)	PML-RAR α	FAB M3	5% AML

Točkaste mutacije su još jedan poznati mehanizam leukemogeneze. Mutacija RAS onkogena tipično u kodonu 12,13 ili 61, odnosno K-RAS ili N-RAS. Mutacija RAS onkogena se povezuje sa lošom prognozom.

7. KLINIČKA SLIKA

Bolest najčešće počinje neupadljivo. Simptomi nastaju kao posljedica infiltracije normalne koštane srži te kao posljedica toga sekundarne medularne insuficijencije, također se pojavljuju konstitucijski simptomi. Klinička se slika ne razlikuje od simptoma koji nastaju u akutnoj limfatičnoj leukemiji (ALL). AML najčešće počinje sa pojavom nejasnog febriliteta (60%), umorom (50%) te bjedilom (40%). Dijete je bez volje za igru te često ima unatrag 1 do 2 mjeseca rekurentne respiratorne infekcije. Kako bolest napreduje tako su znaci insuficijencije više izraženi.

Zbog infiltracije koštane srži dolazi do pojave medularne insuficijencije. Pojavljuje se anemija koja se očituje sa pojavom umora, bljedoće, tahikardije te dispneje. Zbog neutropenije dolazi do pojave povišene tjelesne temperature zbog rekurentnih infekcija te pojava ulceracija u bukalnoj sluznici. Zbog pojave trombocitopenije dolazi do pojave petehija, krvarenja iz mukoznih membrana, a ponekad se pojavljuju i unutarnja krvarenja kao što je intrakranijalno krvarenje. Leukemija može infiltrirati bilo koji organ ili tkivo. Predilekcijska mjesta osim koštane srži su limfni čvorovi što rezultira sa pojavom limfadenopatije, slezena i jetra što dovodi do splenomegalije i hepatomegalije.

Kod AML je moguće ekstramedularno širenje uz zahvaćenost više organskih sustava. Središnji živčani sustav je rijetko infiltriran sa leukemijskim stanicama, što najčešće dovodi do pojave povišenog intrakranijskog tlaka koji se očituje sa pojavom povraćanja, jutarnje glavobolje, obostrane paralize n. abducens te edemom papile. Kao posljedica infiltracije malog mozga pojavljuje se hipotonija, dismetrija, ataksija i hiperrefleksija. Infiltracijom spinalnog kanala dolazi do pojave bolova u nogama, leđima, disfunkcijom sfinktera prvenstveno mokraćnog mjehura ili crijeva, ukočenošću te Brown-Sequardovim sindromom. Simptomi od strane zahvaćenosti moždanog parenhima rezultiraju pojavom konvulzija, fokalnih neuroloških ispada te paralizom kranijalnih živaca. Kao posljedica zahvaćanja neurohipofize može doći do pojave diabetes insipidusa. Krvarenja u središnji živčani sustav nastaje kao

posljedica leukostaze u cerebralnim krvnim žilama , što rezultira sa stvaranjem leukotromba, infarkta i krvarenja. Krvarenja u SŽS također nastaje kao posljedica trombocitopenije i kaogulopatije. Hipotalamični sindrom se očituje sa pojavom promjenama u ponašanju, polifagijom što dovodi do porasta na težini te hirzutizmom.

Koža je često zahvaćena što se očituje sa pojavom podkožnih nodula, koštanih ili mekotičnih tumora koji su poznati kao granulocitni sarkomi te infiltracijom gingive. Na koži se vide krvarenja u obliku petehija, purpura ili ekhimoza. (Bennet 2003)

U rijetkim slučajevima može doći do pojave zahvaćenosti bubrega što se onda očituje sa hematurijom, hipertenzijom te poremećenom funkcijom bubrega.

Leukemijska infiltracija gastrointestinalnog sustava (GI) je obično klinički tiha sve do pojave terminalnog stanja kada se može pojaviti krvarenje ili nekrotizirajuća enteropatija.

Zahvaćenost genitourinarnog sustava se očituje sa bezbolnim povećanjem testisa u 10-23% dječaka sa prosječnim vremenom pojavljivanja 13 mjeseci. Akutno zahvaćanje testisa se vidi u 10-33% dječaka kod kojih je izvršena bilateralna biopsija testisa. Zahvaćenost ovarija se pojavljuje vrlo rijetko. Prijapizam se također pojavljuje vrlo rijetko i to kao posljedica mehaničke opstrukcije corpore cavernose i dorzalnih vena leukotrombima.

Na autopsiji se u polovici do dvije trećine pronađe zahvaćenost srca, no simptomi srčane bolesti se pojavljuju u manje od 5% slučajeva. Patološke promjene koje se nalaze su leukemijska infiltracija i krvarenje u miokardu ili perikardu.

Zahvaćenost pluća se očituje sa prisutnošću leukemijskih infiltrata ili krvarenja.

Bolovi u kostima i zglobovima nastaju kao posljedica naglog bujanja malignih stanica u kostanoj srži. U 25% bolesnika prisutna je bol u kostima kao početni znak bolesti. U djece sa bolovima u kostima i zglobovima pojavljuje se osjetljivost na dodir te izljev u zglobove. Ta bol može nastati kao posljedica leukemijske infiltracije periosta, zahvaćanjem kosti ili pak kao posljedica širenja prostora koštane srži sa leukemijskim stanicama. Radiološke promjene često uključuju:

1. osteolitičke lezije medularne šupljine i korteksa
2. poprječne metafizealne radiolucetne trake
3. poprječne metafizealne linije povećane gustoće (linije zastoja u rastu)
4. subperiostalno stvaranje nove kosti

8. DIJAGNOZA

U fizikalnom pregledu se nalazi bljedoća, kožna i mukozna krvarenja, adinamičnost. Može se također pronaći splenomegalija, a katkad i limfadenopatija i hepatomegalija. Kod djece sa bolovima u kostima i zglobovima je prisutna osjetljivost na dodir i izljev u zglobovima. Također se mogu pronaći kožni noduli te mekotkivni ili koštani tumori. (Dahl GV et Weinstein 2004)

U krvnoj slici nalazimo normocitne i normokromne eritrocite. Hemoglobin je znatno do umjereno snižen. Niski hemoglobin indicira na duže trajnje leukemija dok visoki ukazuje na bržu proliferaciju leukemijskih stanica. Broj leukocita je najčešće povećan no također može biti normalan ili povišen. U krvnom razmazu se nalaze blasti kod 10% djece u perifernoj krvi ,no kod leukopenije su blasti obično prisutni u malom broju ili ih uopće nema. (Dahl GV et Weinstein 2004) .

Za razliku od leukopenije kada je broj leukocita veći od 10.000/mm³ blasti su mnogobrojni. U 20% bolesnika sa AML se nalazi bazofilija. Broj trombocita je snižen u 92% bolesnika. Ozbiljna krvarenja, kao što je intrakranijsko ili gastrointestinalno krvarenje nastaju kada je broj trombocita manji od 25.000/mm³. (Konja J 2009)

Koagulacijski testovi kod bolesnika sa AML ukazuju na smanjenje koagulacijskih faktora što uključuje i hipofibrinogenemiju te smanjenja faktora V, IX i X.

U biokemijskim pretragama se nalaze povišene vrijednosti mokraćne kiseline u serumu i LDH dehidrogenaze kao posljedica povećane proliferacije i razgradnje stanica. Vrijednosti lizisoma su povišene kod bolesnika sa monocitnom leukemijom. Kao posljedica lize tumora dolazi do pojave hiperkalijemije, hipokalcemije i acidoze. Kod djece sa temperaturom treba uvijek uzeti kulturu krvi i urina

Punkcijom koštane srži se nađe 80-100% blasta. Megakariocita obično nema. Na leukemiju valjda posumljat kada je broj blasta veći od 5%. Glavni dijagnostički znak leukemije je prisutnost blasta. To su relativno nediferencirane stanice kod koji se nalazi difuzno raspodijeljen nuklearni kromatin sa jednom ili više nukleola i bazofilnom citoplazmom. Utvrđivanje podtipova blasta omogućuju specifična ispitivanja stanica koštane srži kao što su:

- 1) citomorfologija
- 2) citokemija
- 3) imunofenotipozacija
- 4) citogenetika

Ta specifična ispitivanja stanica koštane srži nam omogućuje svrstavanje bolesnika u skupine rizika na skupinu standardnog, odnosno visokog rizika, koji utječu na odabir odgovarajuće terapije.

Izražena fibroza koštane srži se nalazi u megakariocitnom podtipu leukemije.

Kao dodatak standardnom Wright-Giemsa bojenju, histokemijsko bojenje pomaže u razlikovanju pojedinih vrsta leukemija. Pozitivne periodične kiseline-Schiff mrlje ukazuju na akutnu bifenotipsku limfatičnu leukemiju ili nediferenciranu leukemiju sa značajkama. Većina akutne mijeloične leukemije pokazuje pozitivnu reakciju na mijelopoksidazu i Sudan crne boje. Pronalazak esteraza mrlja obično pomaže u razlikovanju mijeloične (esteraza pozitivne) od monocitne (esteraza negativne) leukemije.

Monoklonska antitijela specifična za različite stanične loze i stadije razvoja, rutinski se koriste za daljnju karakterizaciju stanica leukemije. Najčešći mijeloidne biljezi su CD13, CD14, CD15, CD33 i, više od 90% od leukemijskih stanica pokazuju pozitivnost na neke od tih antigena. CD34 često nalazi u akutne mijeloidne leukemije.

Analiza kromosomskih promjena u leukemijskim stanicama se izvodi za potvrđivanje dijagnoze i prognoze. Ako pacijenti imaju translokaciju 9;22 to upućuje na podlogu kronične mijeloične leukemije što zahtjeva liječenje sa inhibitorima tirozin kinaze ili transplantacije koštane srži. FLT3 predstavlja važan prognostički faktor.

Rengenske snimke mogu prikazati prisutnost tumorske mase u medijastinumu. Slike abdomena pacijenta sa abdominalnim bolovima i distenzijom mogu ukazati da

je riječ o perforaciji. U iznimnim slučajevima se na rendgenskim slikama mogu prikazati periostalno stvaranje nove kosti, fokalne litičke lezije ili patološke frakture.

Ako pacijent ima abdominalne bolove i moguće infekcije debelog crijeva kompjutizirana tomografija (CT) može prikazati zadebljanje i edem stijenke crijeva što ukazuje na upalu cekuma. Kod pacijenta koji ima neurološke simptome obavezno je isključiti intrakranijsko krvarenje ili infiltrativne bolesti koje se odlično vide CT-om ili magnetskom rezonancom (MR) glave, vrata ili neke druge regije. CT može također rano otkriti asimptomatski sinusitis koje može biti uzrok trajne neobjašnjive vrućice.

Zbog pojave brojnih ozbiljnih infekcija koje utječu na rad srca potrebno je rutinsko periodično praćenje njegovog stanja. Ehokardiografiju je važno obaviti prije davanja kemoterapije te povremeno kada se daju visoke doze antraciklina. Većina režima liječenja uključuje antracikline kao što su daunomicin i idarubicin što može uzrokovati nastanak teške kardiomiopatije te je vrlo važno redovito provoditi elektrokardiogram i ehokardiogram.

Potrebno je učiniti profil infekcijskih bolesti što uključuje titar antitijela na herpes simplex, varicellae, citomegalovirus te pretrage za hepatitis.

Od imunoloških pretraga se radi razina serumskih imunoglobulina, C3 i C4. (Konja J 2009)

9. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Početne manifestacije u djece sa AML mogu oponašati različita stanja. I aplastična anemija i AML se mogu se očitovati pancitopenijom i komplikacijama povezanim sa zatajenjem koštane srži. No kod aplastične anemije su hepatosplenomegalija i limfadenopatija rijetke i ne postoje skeletalne promjene koje su vezane uz leukemiju. Ove dvije bolesti razlikuju se na temelju biopsije ili aspiracije koštane srži, no to razlikovanje može biti veoma otežano u slučaju hipocelularne koštane srži koja se kasnije zamjeni sa blastima.

Akutno nastale petehije, ekhimoze i krvarenja mogu ukazivati na idiopatsku trombocitopeničnu purpuru. No taj poremećaj je povezan sa nedavnom virusnom infekcijom, velikim trombocitima u razmazu krvi, normalnim vrijednostima hemoglobina te nalazom normlanih leukocita u krvi ili koštanoj srži.

AML je potrebno razlikovati od solidnih tumora dječje dobi kao što su neuroblastom, rabdomiosarkom te retinoblastom koji također infiltriraju koštanu srž. U pacijenata sa solidnim tumorima sa standardnim dijagnostičkim testovima se može naći primarna solidna lezija koju čine diseminirane tumorske stanice često se nalaze u karakterističnim nakupinama te nemaju imunofenotipske karakteristike AML.

Infektivna mononukleoza te druge virusne infekcije, naročito one povezane sa hemolitičkom anemijom ili trombocitopenijom mogu se ponekad zamjeniti s leukemijom. Dokazivanjem serologije Epstein-Barr virusa ili atipičnih limfocita pomaže u potvrđivanju leukemije. Bolovi u kostima, artalgije te ponekad artritis mogu oponašati juvenilni reumatski artritis, sistemni eritematozni lupus, osteomijelitis te druge bolesti kolagena. Stoga prije nego što se odluči uvesti glukokortikoide u njihovu terapiju, potrebno isključiti AML biopsijom koštane srži.

Bolovi u kostima koji se javljaju kod AML mogu upititi da je riječ o nekom reumatološko zbivanju. Pojava osteolitičkih lezija diferencijalno dijagnostički upućuje na osteomijelitis.

10. KLASIFIKACIJA

Kriterij za postavljanje dijagnoze AML je pronalazak leukemijskih stanica u koštanoj srži, prirfernoj krvi (PK) te u ekstramedularnim tkivima. Koštana srž je obično hipercelularna kao posljedica infiltracije sa leukemijskim blastima uz redukciju normalne hematopoeze. Podjela leukemija polazi od morfoloških značajki leukemijskih stanica. AML se klasificira prema FAB (Franch-American-British kooperativna grupa) klasifikaciji i klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO, eng. WHO World Healt Organization).

10.1 FAB KLASIFIKACIJA

Klasifikacija prema FAB sistemu se temelji na osnovi morfologije malignih stanica i njihovih citokemijskih karakteristika. Prema FAB klasifikaciji kriteriji za definiciju leukemije je prisutstvo više od 30% blasta u koštanoj srži. Novije revizije FAB klasifikacije zahtjevaju i imunofenotipska ispitivanja linijskih biljega (Tablica 1). Pedeset do 60% djece sa AML ima podtipove M1, M2, M6, ili M7, a oko 40% ima podtipove M4, ili M5. A otprilike 80 djece mlađe od dvije godine ima M4 ili M5 podtip. Odgovor na citostatsku terapiju je u djece s različitim podtipovima AML je približno isti. Izuzetak je jedino M3 podtip kod kojeg se kombinacijom kemoterapije i transretinoične kiseline postiže remisija u 70-80% djece. (Bennet 2003; Bennet 1976; Cheson 2003)

Tablica 10.1 FAB klasifikacija AML.

Prema: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childAML/HealthProfessional/page2>; Labar 2008

Podtip	Naziv	Osobitosti
AML-M0	Akutna mijeloblastična leukemija bez diferencijacije (MPO ***neg)	Leukemijski blasti bez obilježja mijeloidne loze
AML-M1	Akutna mijeloblastična leukemija s minimalnom diferencijacijom	Slabo diferencirani blasti
AML-M2	Akutna mijeloblastična leukemija s diferencijacijom	Sazrijevanje do promijelocita, rijetko zreliji oblici
AML-M3	Akutna promijelocitna leukemija (APL) hiperglanularni tip	Stanice nalik na promijelocite
AML-M3v	Akutna promijelocitna leukemija, mikrogranularna varijanta	Stanice nalik na promijelocite
AML-M4	Akutna mijelomonocitna leukemija (AMMoL)	Nalik na nezrele stanice granulocitne i monocitne loze
AML-M4Eo	Akutna mijelomonocitna leukemija s eozinofilijom	Nalik na nezrele stanice granulocitne i monocitne loze s eozinofilijom
AML-M5	Akutna monocitna leukemija (AmoL)	Stanice nalik na monoblaste ili promonocite i monocite
AML-M5a	Akutna monocitna leukemija bez diferencijacije	Stanice nalik na monoblaste
AML-M5b	Akutna monocitna leukemija s diferencijacijom	Stanice nalik na promonocite i monocite
AML-M6	Akutna eritrocitna leukemija (AEL)	>30% eritroblasta u koštanoj srži
AML-M7	Akutna megakariocitna leukemija (AMKL)	Morfološki se ne razlikuje od mijeloblasta (stoga je potrebno dokazati biljeg CD24b)

**M0 AML je definirana ekspresijom grupnih biljega kao što su CD13, CD33 i CD117 u odsutnosti limfoidne diferencijacije. M0 blasti nemaju specifične morfološke ili citokemijske značajke ni AML niti akutne limfatične leukemije.

**MPO=mijeloperoksidaza

10.2 KLASIFIKACIJA SVJETSKE ZDRAVSTVENE ORGANIZACIJE

Klasifikacija Svjetske zdravstvene organizacije osim morfoloških, uključuje i imunofonotipske, citogenetske i molekularne karakteristike malignih stanica (Tablica 2). Prema WHO klasifikaciji za definiciju AL potrebno prisutstvo više od 20% blasta u koštanoj srži. Međutim djeca koja imaju kromosomske aberacije tipične za AML, kao što su t(8;21)(q22;q22), inv(16)(p13q22), t(16;16)(p13;22) i t(16;17)(q22;q12) klasificiraju se kao AML bez obzira na postotak blasta u koštanoj srži (Vardinam 2002; Jaffe 2001)

Tablica 10.2 *Klasifikacija Svjetske zdravstvene organizacije AML,*

Prema:<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childAML/HealthProfessional/page2>; Roganović J; 2008

1. AML s povratnim citogenetskim abnormalnostima
a) AML s t(8;21)(q22;q22); (AML1 [CBFA]/ETO)
b) AML s abnormalnim eozinofilima u koštanoj srži
i. inv(16)(p13q22)
ii. t(16;16)(p13;q22) (CBFB/MYH11)
c) Akutna promijelocitna leukemija (AML s t(15;17)(q22;q12) (PML/RARA) i varijante (uključene kao M3 u FAB klasifikaciji)
d) AML s 11q23 (MLL) abnormalnostima
e) AML s t(9;11)(p22;q23); (MLLT3-MLL)
f) AML s t(6;9)(p23;q34); (DEK-NUP214)
g) AML s inv(3)(q21q26.2) ili t(3;3)(q21;q26.2); (RPN1-EVI1)
h) AML (megakarioblastična) s t(1;22)(p13;q13); (RBM15-MKL1)
i) Trenutni entitet: AML s mutacijom NPM1
j) Trenutni entitet: AML s mutacijom CEBPA
2. AML s multilinijskom displazijom
3. AML vezana uz terapiju
a) AML vezana uz terapiju alkilirajućim agensima

b) AML vezana uz terapiju topoizomeraza II inhibitorima

4. Akutna leukemija dvoznačnih linija

a) Nediferencirana akutna leukemija

b) Bilinijska akutna leukemija (leukemijska transformacija više od jedne stanične linije)

c) Bifenotipska akutna leukemija (jedna populacija blasta ima istovremenu ekspresiju biljega različitih hematopoetskih linija)

5. AML koja nije drugačije klasificirana (uključujući FAB M0-M2 i M4-M7 podtipove)

a) AML s minimalnom diferencijacijom (FAB M0)

b) AML bez sazrijevanja (FAB M1)

c) AML sa sazrijevanjem (FAB M2)

d) AML (FAB M4)

e) Akutna monoblastična i monocitna leukemija (FAB M5a i M5b)

f) Akutna eritroidna leukemija (FAB M6)

i. Eritroleukemija (FAB M6a)

ii. Čista eritroidna leukemija (FAB M6b)

g) Akutna megakarioblastična leukemija (FAB M7)

h) Akutna bazofilna leukemija

i) Akutna panmijeloza s mijelofi brozom

j) Mijeloidni (granulocitni) sarkom

6. Mijeloidne proliferacije vezane uz Downov sindrom


a) Prolazna abnormalna mijelopoeza

b) Akutna mijeloična leukemija povezana uz Downov sindrom

11. STRATIFIKACIJA PO SKUPINAMA RIZIKA

Bolesnici koji boluju od AML svrstavaju se u skupinu standardnog odnosno visokog rizika. Svrstavanje u skupine rizika se vrši na temelju citogenetskom, citomorfološkom tipu, kao i prema odgovoru na terapiju. Ako se nakon 15 dana od indukcije u bolesnika sa standardnim rizikom nađe više od 5% blasta u koštanoj srži tada se prelazi na visok rizik.

Tablica 4 klasifikacija bolesnika s AML prema stupnju rizika, (Konja J; 2009)

Standardni rizik	Visok rizik
AML FAB, M3 t(15;17) AML kod Downova sindroma	AML FAB M0 AML FAB M1/2 bez Auerovih štapića AML FAB M4 AML FAB M5 AML FAB M6 AML FAB M7
AML FAB M1/2 s Auerovim štapićima AML FAB M4eo AML sa t(8;21) AML sa inv(16)	 <p>>5% blasta 15. dan indukcije prijelaz u visok rizik</p>

12. LIJEČENJE

Liječenje AML sa polikemoterapijom sastoji se od dvije indukcije, konsolidacije, intenzifikacije, profilaktičkog zračenja SŽS-a te terapije održavanja postignute remisije. A u skupini visokog rizika se nakon faze intenzifikacije provodi alogena transplantacija perifernih matičnih stanica. U slučaju da nema kompaktivlnog davaoca tada se primjenjuje još jedna faza intenzifikacije a zatim profilaktičko zračenje SŽS-a uz terapiju održavanja postignute remisije još godinu dana. (Konja J 2009)

12.1 KEMOTERAPIJA

Kemoterapija u djece sa AML se sastoji od dvije indukcije kojima je cilj postizanje remisije, nakon toga slijedi postremisijska terapija konsolidacije i intenzifikacije, profilaktičkog zračenja SŽS, te terapije za održavanje remisije. Intratekane kemoterapija predstavlja sastavni dio većine protokola liječenja. (Laningham FM et al. 2007).

Prva faza liječenja je indukcija remisije u kojoj se u što kraćem vremenu nastoji uništiti što veći broj leukemijski stanica i time postići kliničku remisiju bolesti. U liječenju AML u djece najčešće se primjenjuju njemački BFM protokoli. Tim protokolima se prva remisija postiže u 95% AML, a potpuno izlječenje u oko 55% oboljele djece, odnosno kod 60% djece standardnog rizika i 40% djece visokog rizika. (Konja J 2009).

U terapiji bolesnika sa AML se najčešće koriste citostatici citozin arabinozid (AraC), idarubicin (Ida), mitoksantron, etoposid (VP), tiogvanin. Liječenje traje 18-24 mjeseci ovisno o odabranom protokolu liječenja. Za održavanje postignute remisije uzima se terapiju tokom godinu dana i to tiogvanin uz periodične reindukcije sa citozin-arabizinom. Ukoliko dođe do povratka bolesti tada se primjenjuju protokoli za relaps bolesti. U toj terapiji se primjenjuju visoke koncentracije citostatika, najčešće se primjenjuju mitoksantron/ AraC ili HD AraC/ Lasp, Ida/AraC, FLAG, Ida/FLAG te alogena transplantacija perifernih matičnih stanica od srodnog podudarnog davatelja ili pak haploidentična ako nema srodnog davatelja. U slučaju rezistentne bolesti primjenjuje se eksperimentalna terapija, kao što su novi citostatici uz monoklonska protutijela. Najčešće se primjenjuju Lestaurtinib/Ida-AraC, HiDAC ili Clofarabin/Arac ili Bortezomib/Ida-Arac-Bortezomib/AraC-Etoposid. (Konja J 2009)

Dosadašnji protokoli Dječje Onkološke Grupe (CCG 2891) su bili bazirani na temelju uzastupne induksijske kemoterapije koje je uključivala 4 dnevni ciklus od 5 različitih kemoterapijskih sredstva, te sa drugim ciklusom 10 dana nakon prvog ciklusa unatoč niskim vrijednostima ili padu u krvoj slici. Ili pak se drugi ciklus

provodio 14 dana ili čak kasnije od prvog ciklusa ovisno o stanju koštane srži. (Woods et al 1996). No taj koncept je bio inferioran u odnosu prema rezultatima dobivenih od BFM-AML (Gibson et al 2005) te je time taj protokol napušten. Jedno od objašnjenja razlike u rezultatima je bila različita struktura po nacionalnostima, gdje su hispanici i crna djeca imali slabije rezultate od bijele djece u CCG 2891 u odnosu na sjeveroeuropske protokole. (Aplenc et al 2006)

Većina protokola koristi danas tipični 3+10 dana indukcije (3 dana antraciklinima+ 10 dana citorabinom sa ili bez neki treći lijek), nakon čega slijedi drugi ciklus 3+7 ili 3+8 (3 dana antraciklin + 7 ili 8 dana citorabin sa ili bez treći lijek).

NOPHO skupina je koristila drugaciji format koji nalikuje CCG pristupu (Abrahansson et al 2011). Prvi indukcijski protokol traje 6 dana i sadri samo 4 dana citorabina. A vrijeme od 2 preostala dana ovisi o stanju koštane srži 15-og dana. Svim bolesnicima sa manje od 5% blasta je dozvoljen hematološki oporavak dok je kod onih sa više od 5% blasta dozvoljen drugi ciklus na 15-i dan. Ukupna stopa preživljenja je bila 92% što je slično sa BFM pristupom. (Creutzinger et al 2010)

Većina protokola se danas sastoji od 4-5 ciklusa intenzivne kemoterapije iako optimalan broj ciklusa još uvijek nije utvrđen (Creutzinger et al 2005).

Terapija održavanja još je uvijek predmet rasprave ali postoji nekoliko studija koje ukazuju da ako bilo koji učinak dovodi do relapsa tada on nije indiciran. (Perel et al 2002)

U nekim protokolima se primjenjuje asparagin koji je posebno učinkovit protiv monoblastnih leukemija (Zwaan et al 2002) a obično se on daje u kombinaciji sa citorabinom. (Capizzi et al 1988)

Neki protokoli koriste 2-klordeoksiadenozin kao nukleozidni analog umjesto citorabina. Ostalim protokolima je cilj poboljšanje učinka citorabina koji se koristi sa fludarabinom ili 2-klordeoksiadenozinom što je dovelo do povećane razine Ara-CTP (aktivni metabolit) (Burnett et al 2001)

U novijim studijama gentuzumab ozogamicin je ocjenjen zajedno sa standardnom kemoterapijom u indukciji i konsolidaciji ali se rezultati za djecu još nisu pojavili. (Burnett et al 2011)

U starijim protokolima su se uključivali i steroidi u protokol, no oni induciraju proliferaciju AML stanica te se time više ne primjenjuju. (Zwaan et al 2002)

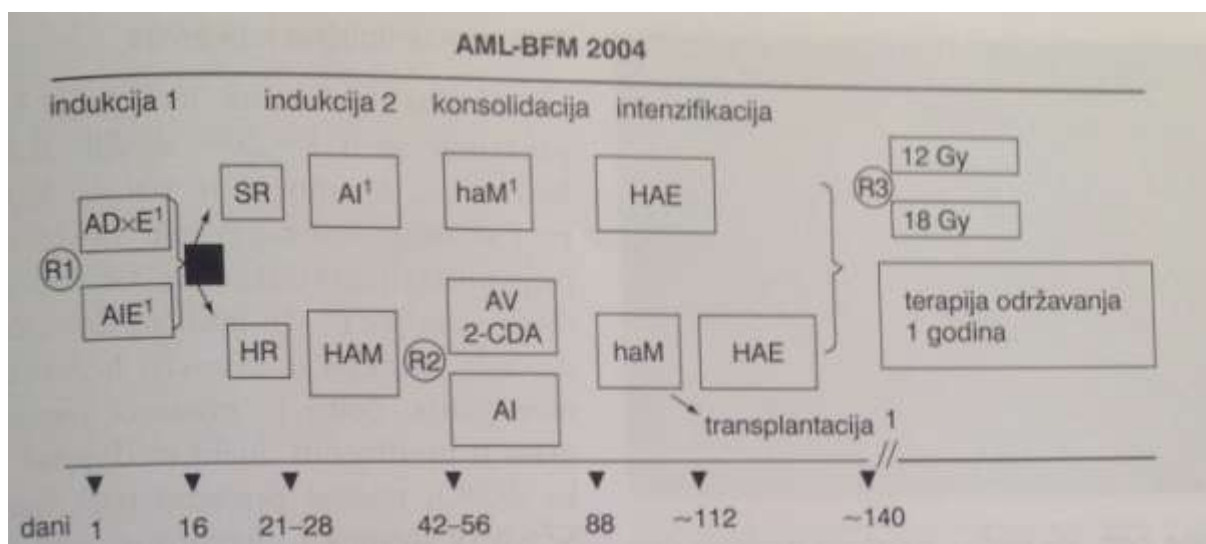
Prevenција relapsa SŽS-a temelji se na intratekalnoj kemoterapiji gdje se daje citorabin. Nema dokaza da nizak broj blasta u cerebrospinalnom likvoru klinički relevantan za AML a time i dodatna intratekalna terapija u slučaju SŽS-2 (Abbot et al 2003)

Većina skupina ne primjenjuje profilaktičko zračenje u djece sa AML, Osim BFM skupine. U AML-BFM 87 studiji je utvrđeno da pni koji imaju profilaktičko zračenje imaju manje recidiva te je ono nastavljeno. (Creutzinger et al 1993).

Bolesnici sa jasno zahvaćenim SŽS-ON (SŽS-3) se ozracuju u većini protokola, iako se to zračenje može zamjeniti sa čestim intratekalnim injekcijama u mlađe djece sa ciljem da se izbjegnu kasni efekti zračenja.

Vrlo često se kao protokol u liječenju koristi AML-BFM 2004 (slika 12.1)

Slika 12.1 AML-BFM 2004 protokol (Konja J 2009)



U tom protokolu se u prvoj indukciji daju kumulativne antracinklinke doze od 350-450 mg/m² kombinacija citorabina, idarubiciina (12mg/m² po danu 3 dana) i etoposida (AIE) te drugoj skupini kumulativne antraciklinke doze 410-510 mg/m² kombinacije citorabina, daunorubicina(80 mg/m² po danu kroz 3 dana) i etiposida (AdxE). Nakon toga se je u skupini osoba koje su bile FLT3-ITD pozitivne provodila druga indukcija sa citorabinom (3g/m²) i nitoxantonom. U toj skupini konsolidacija se provodi sa citorabinom (0,5g/m²), idarubicinom te 2-klor-deoksiadenozinom. Intenzifikacija sa visokim dozama citorabina(3g/m²) i etoposida (HAE).

12.2 TRANSPLANTACIJA MATIČNIH STANICA

Transplantacija koštane srži ili transplantacija prerifernih krvotvornih matičnih stanica predstavlja sastavni dio postremisijske terapije. No još uvijek nisu točno usuglašeni stavovi o indikaciji. Većina se slaže da kako rezultati liječenja a autolognom transplantacijom nisu ništa bolji od intenzivne polikemoterapije.

Ona djeca koja su transplantirana u prvoj fazi remisije imaju manji rizik za nastanak recidiva no imaju veću akutnu toksičnost. Također kod njih dolazi do pojave posljedica kasne transplantacijske terapije koja dovodi do smanjenja ukupnog preživljavanja. Prema europskom BFM protokolu alogena transplantacija nije indicirana prvoj remisiji u djece sa standardnim rizikom. Kod njih je transplantacija indicirana kod pojave recidiva u drugoj fazi remisije. A u djece koja pripadaju u skupinu visokog rizika alogena transplantacija je indicirana već u prvoj remisiji. (Roganić J: 2009)

12.3 SUPORTIVNA TERAPIJA

Trenutni intenzitet liječenje djece sa AML je moguć samo uz odgovarajuću suportivnu terapiju. Ona uključuje potrebne transfuzije krvi, antibiotike, antifungalnu profilaksu, virusni nadzor, ranu dijagnostiku gljivičnih infekcija uz visoko specifično CT skeniranje, prevencija nefropatije u hiperleukocitozi, upotrebu G-CSF u slučaju po život opasnih infekcija, uvođenjem cijevi za hranjenje te potpunu parenteralnu prehranu. U stvari, znatan dio napretka u liječenju je postignut zbog unaprjeđenja suportivne terapije. (Gooldman et al. 2001)

13. PROGNOСТИČKI ČIMBENICI

Većina autora danas se slaže da su najvažniji prognostički čimbenici životna dob djeteta, broj leukocita, citogenetski nalaz, organomegalija, imunofenotip, DNA indeks, prisutnost odnosno odsudstvo bolesti u SŽS-u, broj blasta u koštanoj srži 15-og i 30-og dana indukcije, te odgovor na steroidnu terapiju. (Rubnitz & Pui 2003)

Najrelevantniji prognostički faktori se mogu podijeliti u dvije skupine, a to su genske abnormalnosti i odgovor na terapiju. Prema AML-BFM (Berlin/Frankfurt/Munster) dob se ne može koristiti kao nezavisni prognostički čimbenik kod djece i adolescenata. (Creutzig U; 2008). Nekoliko izvješća objavljenih nakon 2000 godine ukazuju da je visoka dob nepovoljni prognostički čimbenik. (Gibson BE; 2011). Učinak dobi nije velik, ali promatranje ukazuje na dosljednost u boljem preživljenju manje djece od adolescenata. Ishod za dojenčad sa AML je jednak kao i za stariju djecu kada su oni tretirani sa standardnim protokolima liječenja. Petogodišnje preživljenje dojenčadi iznosi 60-70% unatoč velikoj toksičnosti terapije. (Webb DK; 2001).

Djeca sa Downovim sindromom kod kojih se razvije AML imaju pozitivan ishod. (Lange BJ; 1998). Prognoza je posebno dobra u onih koji mlađih od 4 godine. (Creutzig U;2005).

Pretila djeca kod kojih je indeks tjelesne mase iznad 95 percentile pokazuju slabije preživljenje. (Lange BJ et al. 2008). Niža stopa preživljenja je povezana sa povećanom smrtnosti zbog infekcije u ranoj fazi liječenja. (Inaba H et al. 2012)

Visoka vrijednost blasta za vrijeme dijagnoze je povezana sa povećanim rizikom od prerane smrti i nereagiranja na terapiju, no ne nužno i sa preživljavanjem bez bolesti. (Creutzig U; 1999).

Klasifikacija FAB također predstavlja važan prognostički čimbenik. Tako je M0 podtip povezan za lošom prognozom (Barbaric D et al. 2007).

Zahvaćenost SŽS u vrijeme postavljanja dijagnoze nije utvrđeno da utječe na preživljenje no povećava mogućnost izoliranog recidiva. (Lugthart S et al. 2010)

U tablici (Tablica 5) je prikazana tipična klasifikacija statusa SŽS

Tablica 5 Klasifikacija zahvacenosti SŽS

CNS status	Obilježja
CNS-1	Nema prisutnih blasta u likvoru
CNS-2	Manje od 5 leukocita po mikrolitru uz prisutnost blasta
CNS-3	Više od 5 leukocita po mikrolitru, uz blaste ili paralizu kranijalnih živaca

CNS stupanj 2 je zabilježen kod 13% djece sa AML, dok je CNS 3 bio prisutan kod 11%-17% djece sa AML.(Johnston DL et al. 2012)

13.1 CITOGENETSKI PROGNOŠTIČKI FAKTORI

Kao i kod odraslih sa AML, djeca koja imaju $t(15;17)(q22;q21)$, $t(1;11)(q21;q23)/MLL-MLLT11(AF1Q)$, te pozitivni CBF pokazuju bolju prognozu. (Balgobind BV; 2009)

Međutim prognoza za različite oblike mješane linearne leukemije je razlicita. (Coenen EA; 2011)

Citogenetika ukazuje na nepovoljan ishod u djece koja imaju -7, -5, ili del (5q), $t(6;11)(q27;q23)/MLL-MLLT4(AF6)$, $t(10;11)(p12;q23)/MLLMLLT10(AF10)$, $t(7;12)(q36;p13)/ETV6(TEL)-HLXB9(MNX1)$, $t(6;9)(p23;q34)/DEK-NUP214$, i $t(5;11)(q35;p15.5)/NUP98-NSD1$ (Harrison CJ; 2010).

Rezultati studija kompleksnih kariotipova koji uključuju više od 3 genske abnormalnosti, isključujući učestale promjene su bili nedosljedni zbog razlike u definiciji (von Neuhoff C; 2010)

13.2 MOLEKULARNI PROGNOŠTIČKI FAKTORI

Prepoznavanje novih molekularnih podskupina u pedijatrijskim oblicima AML je dovelo do pojave stratifirane terapije koja je usmjerena na mutirani gen. (Balgobind BV; 2011)

U citogenetskim normalnim oblicima AML, pojedine genske mutacije su od posebno interesa, kao što su mutacije NPM1 i bialelna CEPBA mutacija koje su povezane sa pozitivnom prognozom. (Hollink IH; 2009). Za razliku od toga divlja mutacija FLT-ITD je povezana sa nepovoljnim ishodom. (Meshinchi S; 2006). No slučajno javljanje translokacija kao što je primjer pojave grupne translokacije $t(5;11)(q35;p15.5)/NUP98-NDS1$ ili mutacija kao što je WT1 ili NPM1 može promijeniti prognostičku važnost FLT-ITD. (Hollink IH; 2009).

14. ODGOVOR NA TERAPIJU

Odgovor na terapiju uz citogenske i molekularne promjenjene predstavlja najvažnije pokazatelje ishoda. Oni su nezavisni prediktivni pokazatelji i nužni su za svrstavanje u rizične skupine. (Abrahamsson J et al. 2011).

Većina studijskih grupa procijenjuje uspjeh terapije na temelju morfologije koštane srži nakon prve i druge indukcijeke faze. Pri čemu to može predstavljati veliki izazov kod hipoplastične koštane srži. Smanjenje blasta u koštanoj srži nakon 15-og i 33 dana indukcijske terapije predstavlja veoma važan prediktivan faktor. (Abrahamsson J et al. 2011)

15. AKUTNA PROMIJELOCITNA LEUKEMIJA

Akutna promijelocitna leukemija (APL) predstavlja različiti patološki entitet koji zahvaća samo 4-8% svih slučajeva AML slučajeva u djece. Bolest karakterizira određeni morfološki podtip FAB M3. APL karakterizira prisutnost kromosomskih translokacija t(15; 17); (1q22 q21). Ta translokacija rezultira sa nastankom PML-RAR α fuzijskog transkripta i njegova recipročna proizvod RAR α -PML. (Sanz et al 2009). U manje u 5% slučajeva je RAR α fuzioniran sa alternativnim partnerom, najčešće NPM1, što rezultira sa t(5; 17) (Q35; q21) ili Numa ut (11; 17) (Q13; q21). (Grimwade, et al 2000)

Dijagnostika bijelih krvih stanica je najvažniji prognostički čimbenik u APL. Glavno obilježje bolesti je osjetljivost na trans-retinsku kiselinu (ATRA) koja predstavlja standard terapiji. Trans-retinska kiselina se upotrebljava indukciji i konsolidaciji u kombinaciji s kemoterapijom ili arsen trioksidom, što se najčešće koristi u spašavajućem tretmanu. (Soignet 2001)

Oba lijeka induciraju diferencijaciju i apoptozu leukemijskih stanica, te su smanjili učestalost ranih fatalnih komplikacija koja su se povezivala sa APL. (Sanz i et al

2009). Internacionalna BFM grupa je pokrenula 'standard njege "protokol za djecu s APL (studija ICC APL 01). Glavni cilj ovog istraživanja je smanjiti kumulativnu dozu od antraciklina koji se koriste u liječenju APL, čija je doza veoma visoka u nekim protokolima za liječenje odraslih koji su temelj nekih pedijatrijskih režim. (Testi, i sur 2005.). S obzirom na rizik od teške dugoročne srčane toksičnosti, ICC APL 01 studija kombinira nižu dozu antraciklina s citarabin i trans-retinskom kiselinom, kao što je prethodno korišteno s BFM skupinom. (Creutzig, et al 2010c)

Nekoliko odraslih studija je predstavilo arsen trioksid u novodijagnosticiranih bolesnika, ili u kombinaciji s kemoterapijom, ili kao samostalno sredstvo, ili u kombinaciji s ATRA. (Powell i sur 2011). Korištenje samog arsena rezultiralo je s 70%preživljenja. (Mathews et al 2010). Ovo je također ispitano u 11 djece, sa sličnim ohrabrujućim nalazima. (George et al.2004)

16. ZAHVALE

Zahvaljujem se svom mentoru prof.dr.sc. Josipu Konji na pomoći strpljenju i vodstvu pri izradi ovog diplomskog rada. Također bih zahvalila svom osoblju Klinike za Pedijatriju, Zavoda za Hematologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb. Veliko hvala i mojoj obitelji što su mi omogućili ovo dugotrajno i zahtjevno školovanje te me podržavali u svim mojim odlukama prije i za vrijeme studija. Hvala kolegama i prijateljima s kojima sam provela posljednjih šest godina života i koji su me, a nadam se i ja njih, poticali na stalni rad, pomagali i surađivali na putu do zajedničkog cilja pred kojim smo se konačno našli.

17. LITERATURA

Abbott, B.L., Rubnitz, J.E., Tong, X., Srivastava, D.K., Pui, C.H., Ribeiro, R.C. & Razzouk, B.I. (2003) Clinical significance of central nervous system involvement at diagnosis of pediatric acute myeloid leukemia: a single institution's experience. *Leukemia*, 17, 2090-209

Abrahamsson J, Forestier E, Heldrup J, et al. (2011) Response-guided induction therapy in pediatric acute myeloid leukemia with excellent remission rate. *J Clin Oncol*. 2011;29(3):310-315.

Aplenc, R., Alonzo, T.A., Gerbing, R.B., Smith, F.O., Meshinchi, S., Ross, J.A., Perentesis, J., Woods, W.G., Lange, B.J. & Davies, S.M. (2006) Ethnicity and survival in childhood acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood*, 108, 74-80

Balgobind BV, Raimondi SC, Harbott J, et al. (2009) Novel prognostic subgroups in childhood 11q23/MLL-rearranged acute myeloid leukemia: results of an international retrospective study. *Blood*.2009;114(12):2489-2496

Balgobind BV, Van den Heuvel-Eibrink MM, De Menezes RX, et al.(2011) Evaluation of gene expression signatures predictive of cytogenetic and molecular subtypes of pediatric acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2011;96(2):221-230

Barbaric D, Alonzo TA, Gerbing RB, et al (2007): Minimally differentiated acute myeloid leukemia (FAB AML-M0) is associated with an adverse outcome in children: a report from the Children's Oncology Group, studies CCG-2891 and CCG-2961. *Blood* 109 (6): 2314-21

Bennett C, Hsu K, Look TA (2003). Myeloid leukemia, myelodysplasia, and myeloproliferative disease in children. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look TA, editors. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. Philadelphia: W.B.Saunders Company; 2003. p. 1167-209

Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol*. 1976;33(4):451-8

Bhatia S, Neglia JP (1995) . Epidemiology of childhood acute myelogenous leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. May 1995;17(2):94-100

Burnett, A.K., Hills, R.K., Milligan, D., Kjeldsen, L., Kell, J., Russell, N.H., Yin, J.A., Hunter, A., Goldstone, A.H. & Wheatley, K. (2011) Identification of patients with acute myeloblastic leukemia who benefit from the addition of gemtuzumab ozogamicin: results of the MRC AML15 trial. *J Clin Oncol*, 29, 369-377

Burnett, A.K., Russell, N.H., Kell, J., Dennis, M., Milligan, D., Paolini, S., Yin, J., Culligan, D., Johnston, P., Murphy, J., McMullin, M.F., Hunter, A., Das-Gupta, E., Clark, R., Carr, R. & Hills, R.K. (2010) European development of clofarabine as treatment for older patients with acute myeloid leukemia considered unsuitable for intensive chemotherapy. *J Clin Oncol*, 28, 2389-2395

Capizzi, R.L., Davis, R., Powell, B., Cuttner, J., Ellison, R.R., Cooper, M.R., Dillman, R., Major, W.B., Dupre, E. & McIntyre, O.R. (1988) Synergy between high-dose cytarabine and asparaginase in the treatment of adults with refractory and relapsed acute myelogenous leukemia--a Cancer and Leukemia Group B Study. *J.Clin.Oncol.*, 6, 499-508

Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Büchner T, Willman CL, Estey EH, et al.(2003) Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2003;21(24):4642-9.

Coenen EA, Zwaan CM, Meyer C, et al.(2011) KIAA1524:a novel MLL translocation partner in acute myeloidleukemia. *Leuk Res*. 2011;35(1):133-135

Creutzig, U., Ritter, J., Ludwig, W.D., Harbott, J., Löffler, H. & Schellong, G. (1993a) Classification of AML by morphologic, immunologic and cytogenetic criteria. Review with reference to subtypes in the AML-BFM-87 study. *Klin.Padiatr.*, 205, 272-280

Creutzig, U., Zimmermann, M., Dworzak, M., Bourquin, J.P., Neuhoﬀ, C., Sander, A., Stary, J. & Reinhardt, D. (2010b) Study AML-BFM 2004: Improved Survival In Childhood Acute Myeloid Leukemia without Increased Toxicity.*Blood*,116, abstract 181

Creutzig U, Reinhardt D, Diekamp S, et al.(2005) : AML patients with Down syndrome have a high cure rate with AML-BFM therapy with reduced dose intensity. *Leukemia* 19 (8): 1355-60,.

Creutzig U, Zimmermann M, Ritter J, et al.(1999) Definition of a standard-risk group in children with AML.*Br J Haematol.*104(3):630-639

Creutzig U, Buchner T, Sauerland MC, et al(2008). Significance of age in acute myeloid leukemia patients younger than 30 years. *Cancer.* 112(3):562-571

Dahl GV, Weinstein HJ. (2004) Acute myeloid leukemia in children. In: Hoffman R, Benz EJ, Shatil SJ, Furie B, Cohe HJ, editors. Hematology: Basic principles and practice. Philadelphia: Churchill Livingstone; p. 1121-33.

Döhner H, Estey E (2006). Acute myeloid leukemia. *Lancet* 2006; 368: 1894–907

George, B., Mathews, V., Poonkuzhali, B., Shaji, R.V., Srivastava, A. & Chandy, M. (2004) Treatment of children with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide: a single center experience. *Leukemia*, 18, 1587-1590

Gibson, B.E., Wheatley, K., Hann, I.M., Stevens, R.F., Webb, D., Hills, R.K., de Graaf, S.S. & Harrison, C.J. (2005) Treatment strategy and long-term results in paediatric patients treated in consecutive UK AML trials. *Leukemia*, 19, 2130-2138

Gibson BE, Webb DK, Howman AJ, et al(2011).: Results of a randomized trial in children with Acute Myeloid Leukaemia: medical research council AML12 trial. *Br J Haematol* 155 (3): 366-76

Goldman, S.C., Holcenberg, J.S., Finklestein, J.Z., Hutchinson, R., Kreissman, S., Johnson, F.L., Tou, C., Harvey, E., Morris, E. & Cairo, M.S. (2001) A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. *Blood*, 97, 2998-3003

Greaves MF, Maia AT, Wiemels JL, Ford AM.(2003) Leukemia in twins: lessons in natural history. *Blood.* 2003;102(7):2321-33

Grimwade, D., Biondi, A., Mozziconacci, M.J., Hagemeijer, A., Berger, R., Neat, M., Howe, K., Dastugue, N., Jansen, J., Radford-Weiss, I., Lo Coco, F., Lessard, M., Hernandez, J.M., Delabesse, E., Head, D., Liso, V., Sainty, D., Flandrin, G., Solomon, E., Birg, F. & Lafage-Pochitaloff, M. (2000) Characterization of acute promyelocytic

leukemic cases lacking the classic t(15;17): results of the European Working Party. Groupe Francais de Cytogenetique Hematologique, Groupe de Francais d'Hematologie Cellulaire, UK Cancer Cytogenetics Group and BIOMED 1 European Community-Concerted Action "Molecular Cytogenetic Diagnosis in Haematological Malignancies". *Blood*, 96, 1297-1308.

Gurney JG, Ross JA, Wall DA, Bleyer WA, Severson RK, Robison LL.(1997) Infant cancer in the U.S.: histology-specific incidence and trends, 1973 to 1992. *J Pediatr Hematol Oncol*. Sep-Oct 1997;19(5):428-32

Harrison CJ, Hills RK, Moorman AV, et al (2010) . Cytogenetics of childhood acute myeloid leukemia: United Kingdom Medical Research Council Treatment trials AML 10 and 12. *J Clin Oncol*. 28(16):2674-2681

Hollink IH, Zwaan CM, Zimmermann M, et al. (2009) favorable prognostic impact of NPM1 gene mutations in childhood acute myeloid leukemia, with emphasis on cytogenetically normal AML. *Leukemia*;23(2):262-270

Hollink IH, Van den Heuvel-Eibrink MM, Zimmermann M, et al.(2009) Clinical relevance of Wilms tumor 1 gene mutations in childhood acute myeloid leukemia. *Blood*. 113(23):5951-5960

Inaba H, Surprise HC, Pounds S, et al.(2012): Effect of body mass index on the outcome of children with acute myeloid leukemia. *Cancer* 118 (23): 5989-96

Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JV, editors. (2011) World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press

Johnston DL, Alonzo TA, Gerbing RB, et al.(2012) : Superior outcome of pediatric acute myeloid leukemia patients with orbital and CNS myeloid sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 58 (4): 519-24

Konja J. Liječenje leukemija u djece. *Liječnički vjesnik* 1999; 121 (3): 68-9

Konja J, Aničić M, Glavaš B, Lasan R, Nakić M, Petković G (2006) Leukemije *Paediatr Croat* 2006; 50 (Supl 1): 187-190

Konja J(2009) Leukemije U: Konja J (Ur.) Pedijatrijska onkologija, Zagreb, Medicinska naklada

Labar B, Haupmann E i suradnici (2007). Hematologija; Školska knjiga

Lange BJ, Kobrinsky N, Barnard DR, et al.(1998) : Distinctive demography, biology, and outcome of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome in children with Down syndrome: Children's Cancer Group Studies 2861 and 2891. *Blood* 91 (2): 608-15

Lange BJ, Smith FO, Feusner J, et al.(2008): Outcomes in CCG-2961, a children's oncology group phase 3 trial for untreated pediatric acute myeloid leukemia: a report from the children's oncology group. *Blood* 111 (3): 1044-53

Lanningham FH, Kun LE, Reddick WE, Ogg RJ, Morris EB, Pui CH. (2007) Childhood central nervous system leukemia: historical perspectives, current therapy, and acute neurological sequelae. *Neuroradiology*. 49(11):873-88

Lichtman MA, Henderson ES.(1990) Acute myelogenous leukemia. In: Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA, editors. *Hematology* 4th ed. New York: McGraw-Hill, ; 251

Lugthart S, Gröschel S, Beverloo HB, et al.(2010): Clinical, molecular, and prognostic significance of WHO type inv(3)(q21q26.2)/t(3;3)(q21;q26.2) and various other 3q abnormalities in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 28 (24): 3890-8

Mathews, V., George, B., Chendamarai, E., Lakshmi, K.M., Desire, S., Balasubramanian, P., Viswabandya, A., Thirugnanam, R., Abraham, A., Shaji, R.V., Srivastava, A. & Chandy, M. (2010) Single-agent arsenic trioxide in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: long-term follow-up data. *J Clin Oncol*, 28, 3866-3871

Meshinchi S, Alonzo TA, Stirewalt DL, et al (2006) Clinical implications of FLT3 mutations in pediatric AML. *Blood*.;108(12):3654-3661

Perel, Y., Auvrignon, A., Leblanc, T., Vannier, J.P., Michel, G., Nelken, B., Gandemer, V., Schmitt, C., Lamagnere, J.P., De Lumley, L., Bader-Meunier, B., Couillaud, G.,

Powell, B.L., Moser, B., Stock, W., Gallagher, R.E., Willman, C.L., Stone, R.M., Rowe, J.M., Coutre, S., Feusner, J.H., Gregory, J., Couban, S., Appelbaum, F.R., Tallman, M.S. & Larson, R.A. (2011) Arsenic trioxide improves event-free and overall survival for adults with acute promyelocytic leukemia: North American Leukemia Intergroup

Study C9710. *Blood*, 116, 3751-3757

Rajić Lj. 2001: Leukemije dječje dobi. *Medicus* 2001, Vol. 10, No. 2, 167 – 172

Roganović J (2008). Akutna mijeloične leukemija u djece. *Pedijatrija danas* 2008;5(1):24-31

Rubnitz JE, Pui CH. Recent advances in the treatment and understanding of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Treatment Rev* 2003; 29: 31-44

Sanz, M.A., Grimwade, D., Tallman, M.S., Lowenberg, B., Fenau, P., Estey, E.H., Naoe, T., Lengfelder, E., Buchner, T., Dohner, H., Burnett, A.K. & Lo-Coco, F. (2009) Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*, 113, 1875-1891

Schaison, G., Landman-Parker, J., Thuret, I., Dalle, J.H., Baruchel, A. & Leverger, G. (2002) Impact of addition of maintenance therapy to intensive induction and consolidation chemotherapy for childhood acute myeloblastic leukemia: results of a prospective randomized trial, LAME 89/91. *Leucamie Aigue Myeloide Enfant*. *J.Clin.Oncol.*, 20, 2774-2782

Soignet, S.L. (2001) Clinical experience of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *Oncologist*, 6 Suppl 2, 11-16.

Testi, A.M., Biondi, A., Lo, C.F., Moleti, M.L., Giona, F., Vignetti, M., Menna, G., Locatelli, F., Pession, A., Barisoni, E., De Rossi, G., Diverio, D., Micalizzi, C., Arico, M., Basso, G., Foa, R. & Mandelli, F. (2005) GIMEMA-AIEOPAIDA protocol for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL) in children. *Blood*, 106, 447-453

Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. (2002) The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood*. 2002;100(7):2292-302

Von Neuhoﬀ C, Reinhardt D, Sander A, et al.(2010) Prognostic impact of specific chromosomal aberrations in a large group of pediatric patients with acute myeloid leukemia treated uniformly according to trial AML-BFM 98. *J Clin Oncol*. 28(16):2682-2689

Webb DK, Harrison G, Stevens RF, et al.(2001): Relationships between age at diagnosis, clinical features, and outcome of therapy in children treated in the Medical Research Council AML 10 and 12 trials for acute myeloid leukemia. *Blood* 98 (6): 1714-20

Woods, W.G., Kobrinsky, N., Buckley, J.D., Lee, J.W., Sanders, J., Neudorf, S., Gold, S., Barnard, D.R., DeSwarte, J., Dusenbery, K., Kalousek, D., Arthur, D.C. & Lange, B.J. (1996) Timed-sequential induction therapy improves postremission outcome in

acute myeloid leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood*, 87, 4979-4989

Zwaan, C.M., Kaspers, G.J.L., Pieters, R., Hählen, K., Huismans, D.R., Zimmermann, M., Harbott, J., Slater, R., Creutzig, U. & Veerman, A.J.P. (2002a) Cellular drug resistance in childhood acute myeloid leukemia is related to chromosomal abnormalities. *Blood*, 100, 3352-3360

18. ŽIVOTOPIS

Zovem se Tanja Kamenar. Rođena sam u Čakovcu 14.06.1990. godine. U Nedelišću sam pohađala osnovnu školu. Nakon završetka osnovne škole sam upisala Medicinsku školu u Varaždinu, smjer medicinske sestre. Nakon završene srednje škole, 2009-e godine, upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu.

Aktivno se koristim engleskim jezikom. Sportom se bavim rekreativno. Posebno volim rad s djecom te se nadam da će mi se u budućem zanimanju to omogućit.